

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
29 janvier 2004 (29.01.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/009585 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 403/04

Galaxies, Le Hameau de la Rauze, F-34070 Montpellier (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2003/002262

(74) Mandataire : **VARADY, Peter**; Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(22) Date de dépôt international : 17 juillet 2003 (17.07.2003)

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/09242 19 juillet 2002 (19.07.2002) FR

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) :
SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : **AULOMBARD, Alain** [FR/FR]; 86, chemin de Moularès, F-34000 Montpellier (FR). **GARCIA, Georges** [FR/FR]; 76, chemin de la Bergerie, F-34110 Frontignan (FR). **PRADINES, Antoine** [FR/FR]; 8, rue des Chênes, F-31120 Roquettes (FR). **SERRADEIL-LE GAL, Claudine** [FR/FR]; 45, avenue des Troubadours, F-31750 Escalquens (FR). **WAGNON, Jean** [FR/FR]; 90, rue des

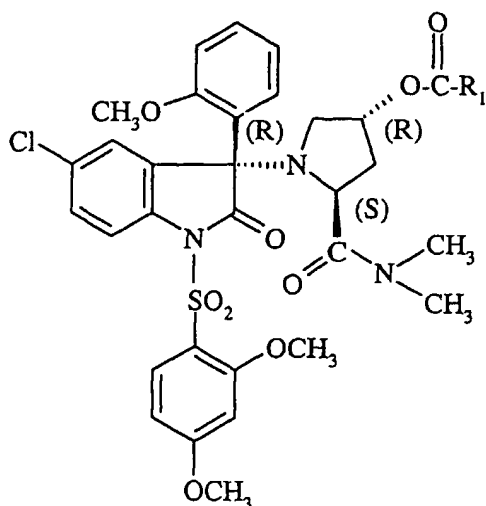
Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: ACYLOXYPYRROLIDINE DERIVATIVES, PREPARATION AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(54) Titre : DERIVES D'ACYLOXYPYRROLIDINE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



(I)

(57) Abstract: The invention concerns acyloxypyrrolidine derivatives of general formula (I), wherein: R₁ represents a hydrogen atom, a C₁-C₆ alkyl, a C₃-C₆ cycloalkyl, a -CH₂CH₂COOH group or a -NR₂R₃ group; R₂ and R₃ each independently represent a hydrogen atom or a C₁-C₆ alkyl. The invention also concerns a method for preparing said derivatives and their therapeutic use.

(57) Abrégé : L'invention concerne des dérivés d'acyloxypyrrolidine, de formule générale (I): dans laquelle: R₁ représente un atome d'hydrogène, un (C₁-C₆)alkyle, un (C₃-C₆)cycloalkyle, un groupe -CH₂CH₂COOH ou un groupe -NR₂R₃; -R₂ et R₃ représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un (C₁-C₆)alkyle. Procédé de préparation et application en thérapeutique.

WO 2004/009585 A2

DERIVES D'ACYLOXYPYRROLIDINE, LEUR PREPARATION ET LEUR
APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.

La présente invention a pour objet des dérivés d'acyloxypyrrolidine, leur
5 préparation et leur application en thérapeutique.

Les composés selon la présente invention présentent une affinité et une sélectivité
pour les récepteurs V_{1b} ou à la fois pour les récepteurs V_{1b} et V_{1a} de l'arginine-
vasopressine (AVP).

L'AVP est une hormone connue pour son effet antidiurétique et son effet dans la
10 régulation de la pression artérielle. Elle stimule plusieurs types de récepteurs : V_1
(V_{1a} , V_{1b}), V_2 . Ces récepteurs sont localisés en particulier dans le foie, les vaisseaux
(coronaires, rénaux, cérébraux), les plaquettes, le rein, l'utérus, les glandes surrénales,
le pancréas, le système nerveux central, l'hypophyse. L'AVP exerce ainsi des effets
cardiovasculaires, hépatiques, pancréatiques, antidiurétiques, agrégants des plaquettes
15 et des effets sur le système nerveux central et périphérique, et sur la sphère utérine.

La localisation des différents récepteurs est décrite dans : S. JARD et al.,
Vasopressin and oxytocin receptors : an overview, *in* Progress in Endocrinology. H.
IMURA and K. SHIZURNE ed., Experta Medica, Amsterdam, 1988, 1183-1188, ainsi
que dans les articles suivants : J. Lab. Clin. Med., 1989, 114 (6), 617-632 et
20 Pharmacol. Rev., 1991, 43 (1), 73-108.

Plus particulièrement, les récepteurs V_{1a} de l'AVP sont localisés dans de
nombreux organes périphériques et dans le cerveau. Ils ont été clonés, en particulier
chez le rat et l'homme et ils régulent la majorité des effets connus de l'AVP :
l'agrégation plaquettaire ; les contractions utérines ; la contraction des vaisseaux ; la
25 sécrétion d'aldostérone, de cortisol, du CRF (de l'anglais corticotropin-releasing
factor) et de l'hormone adrénocorticotrophique (ACTH, de l'anglais
adrenocorticotrophic hormone) ; la glycogénolyse hépatique, la prolifération cellulaire
et les principaux effets centraux de l'AVP (hypothermie, mémoire, ...).

Les récepteurs V_{1b} ont été initialement identifiés dans l'adénohypophyse de
30 différentes espèces animales (rat, porc, bœuf, mouton...) y compris chez l'homme (S.
JARD et al., Mol. Pharmacol., 1986, 30, 171-177 ; Y. ARSENIJEVIC et al., J.
Endocrinol., 1994, 141, 383-391 ; J. SCHWARTZ et al., Endocrinology, 1991, 129
(2), 1107-1109 ; Y. DE KEYSER et al., FEBS Letters, 1994, 356, 215-220) où ils
stimulent la libération d'hormone adrénocorticotrophique par l'AVP et potentialisent
35 les effets du CRF sur la libération d'ACTH (G.E. GILLIES et al., Nature, 1982, 299,
355). Dans l'hypothalamus, les récepteurs V_{1b} induisent aussi une libération directe de

CRF (Neuroendocrinology, 1994, 60, 503-508) et sont, à ces divers titres, impliqués dans les situations de stress.

Ces récepteurs V_{1b} ont été clonés chez le rat, l'homme et la souris (Y. DE
KEYSER, FEBS Letters, 1994, 356, 215-220 ; T. SUGIMOTO et al., J. Biol. Chem.,
5 1994, 269 (43), 27088-27092 ; M. SAITO et al., Biochem. Biophys. Res. Commun.,
1995, 212 (3), 751-757 ; S.J. LOLAIT et al., Neurobiology, 1996, 92, 6783-6787 ;
M.A. VENTURA et al., Journal of Molecular Endocrinology, 1999, 22, 251-260) et
différentes études (hybridation *in situ*, PCR, de l'anglais Polymerase Chain
Reaction, ...) révèlent une localisation ubiquitaire de ces récepteurs dans divers tissus
10 centraux (cerveau, hypothalamus et adénohypophyse, en particulier) et périphériques
(rein, pancréas, surrénales, cœur, poumons, intestin, estomac, foie, mésentère, vessie,
thymus, rate, utérus, rétine, thyroïde...) et dans certaines tumeurs (hypophysaires,
pulmonaires...) suggérant un rôle biologique et/ou pathologique étendu de ces
récepteurs et une implication potentielle dans diverses maladies.

A titre d'exemples, chez le rat, des travaux ont montré que l'AVP via les
15 récepteurs V_{1b} régule le pancréas endocrine en stimulant la sécrétion d'insuline et de
glucagon (B. LEE et al., Am. J. Physiol. 269 (Endocrinol. Metab. 32) : E1095-E1100,
1995) ou la production de catécholamines dans la medullo-surrénale qui est le siège
d'une synthèse locale d'AVP (E. GRAZZINI et al., Endocrinology, 1996, 137 (a),
20 3906-3914). Ainsi, dans ce dernier tissu, l'AVP via ces récepteurs aurait un rôle
crucial dans certains types de phéochromocytomes surrénaux sécrétant de l'AVP et
induisant de ce fait une production soutenue de catécholamines à l'origine
d'hypertensions résistantes aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et aux
inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Le cortex surrénalien est aussi riche en
25 récepteurs V_{1a} impliqués dans la production de gluco- et minéralo-corticoïdes
(aldostérone et cortisol). Via ces récepteurs, l'AVP (circulante ou synthétisée
localement) peut induire une production d'aldostérone avec une efficacité comparable
à celle de l'angiotensine II (G. GUILLON et al., Endocrinology, 1995, 136 (3), 1285-
1295). Le cortisol est un puissant régulateur de la production d'ACTH, l'hormone du
30 stress.

De récents travaux ont aussi montré que les surrénales étaient capables de libérer
directement du CRF et/ou de l'ACTH via l'activation des récepteurs V_{1b} et/ou V_{1a}
portés par les cellules de la médulla (G. MAZZOCCHI et al., Peptides, 1997, 18 (2),
191-195 ; E. GRAZZINI et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 1999, 84 (6), 2195-2203).

35 Les récepteurs V_{1b} sont aussi considérés comme des marqueurs de tumeurs. Par
exemple, les tumeurs sécrétant d'ACTH que sont certaines tumeurs pituitaires,

certaines carcinomes bronchiques (cancers pulmonaires à petites cellules ou SCLC, de l'anglais Small Cell Lung Cancers), pancréatiques, surrénaliens et thyroïdiens, induisant un syndrome de Cushing dans certains cas (J. BERTHERAT et al., Eur. J. Endocrinol., 1996, 135, 173 ; G.A. WITTERT et al., Lancet, 1990, 335, 991-994 ; G. DICKSTEIN et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 1996, 81 (8), 2934-2941) surexpriment les récepteurs V_{1b} . Les récepteurs V_{1a} sont, quant à eux, des marqueurs plus spécifiques des cancers pulmonaires à petites cellules (SCLC) (P.J. WOLL et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 1989, 164 (1), 66-73). Ainsi, les composés selon la présente invention sont des outils de diagnostic évidents et offrent une approche thérapeutique nouvelle dans la prolifération et la détection de ces tumeurs, à un stade même précoce (radiomarquage ; SPECT, de l'anglais Single Photon Emission Computed Tomography ; PET Scan, de l'anglais Positron Emission Tomography Scanner).

La présence abondante du messenger des récepteurs V_{1b} au niveau stomacal et intestinal, suggère une implication de l'AVP via ce récepteur sur la libération d'hormones gastrointestinales comme la cholécystokinine, la gastrine ou la sécrétine (T. SUGIMOTO et al., Molecular cloning and functional expression of V_{1b} receptor gene, dans Neurohypophysis : Recent Progress of Vasopressin and Oxytocin Research ; T. SAITO, K. KUROKAWA and S. YOSHIDA ed., Elviesier Science, 1995, 409-413).

La demande de brevet internationale WO 01/55130 décrit une famille de composés qui présentent une affinité et une sélectivité pour les récepteurs V_{1b} ou à la fois pour les récepteurs V_{1b} et V_{1a} de l'arginine-vasopressine.

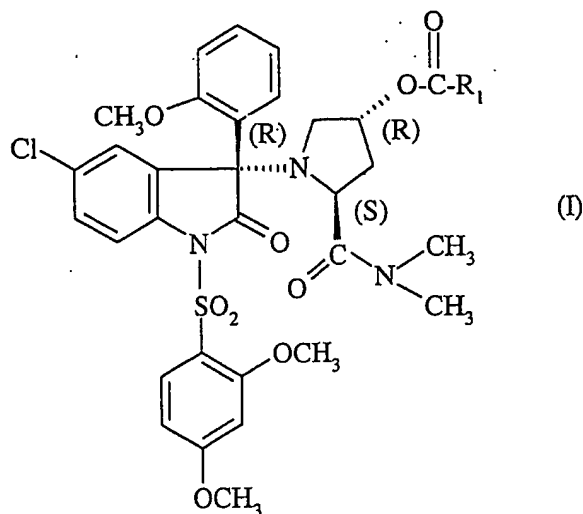
Plus particulièrement, un antagoniste sélectif des récepteurs V_{1b} , le (2S,4R)-1-[5-chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-4-hydroxy-N,N-diméthyl-2-pyrrolidinecarboxamide, isomère lévogyre, (ci-après dénommé composé A) a été décrit (WO 01/55130 ; J. Pharmacol. Exp. Ther., 2002, 300 (3), 1122-1130).

On a maintenant trouvé de nouveaux composés, dérivés d'acyloxypyrrolidine qui présentent une affinité et une sélectivité pour les récepteurs V_{1b} ou à la fois pour les récepteurs V_{1b} et V_{1a} de l'arginine-vasopressine.

La présente invention a pour objet des composés répondant à la formule (I) :

5

10



dans laquelle :

- R₁ représente un atome d'hydrogène, un (C₁-C₆)alkyle, un (C₃-C₆)cycloalkyle, un groupe -CH₂CH₂COOH ou un groupe -NR₂R₃ ;
- R₂ et R₃ représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un (C₁-C₆)alkyle.

Les composés de formule (I) comprennent trois atomes de carbone asymétriques, l'atome de carbone portant le substituant -CON(CH₃)₂ a la configuration (S), l'atome de carbone portant le substituant -OCOR₁ a la configuration (R), et l'atome de carbone en position 3 de l'indole-2-one a la configuration (R).

Les composés de formule (I) peuvent exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des bases organiques ou inorganiques tels que les sels avec des métaux alcalins ou alcalino-terreux, ou les sels avec des amines organiques ou inorganiques. De tels sels d'addition font partie de l'invention.

Ces sels sont avantageusement préparés avec des bases pharmaceutiquement acceptables, mais les sels d'autres bases utiles, par exemple, pour la purification ou l'isolement des composés de formule (I) font également partie de l'invention.

Les composés de formule (I) peuvent exister sous forme d'hydrates ou de solvats, à savoir sous forme d'associations ou de combinaisons avec une ou plusieurs molécules d'eau ou avec un solvant. De tels hydrates et solvats font également partie de l'invention.

Par alkyle on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié de un à six atomes de carbone tel que le radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *tert*-butyle, pentyle, isopentyle, hexyle, isohexyle.

Par cycloalkyle on entend un radical alkyle cyclique de trois à six atomes de carbone tel que le radical cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle.

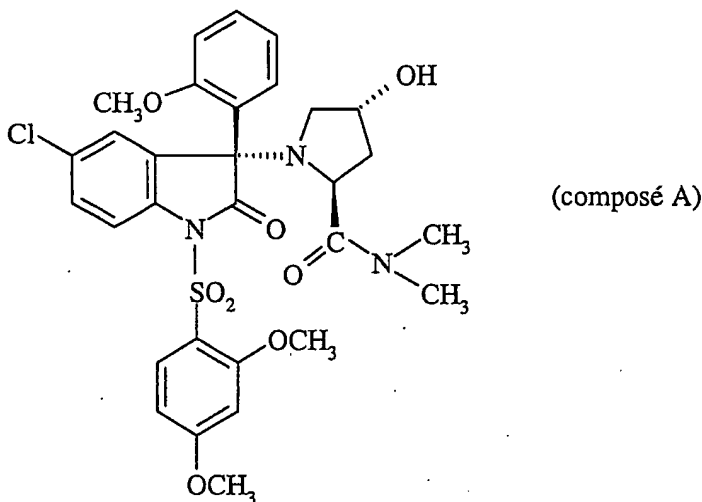
Parmi les composés de formule (I), objets de l'invention, on peut citer les composés préférés qui se définissent comme suit :

- 5 - R₁ représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle, un radical éthyle, un radical isopropyle, un radical cyclohexyle, un groupe -CH₂CH₂COOH, un groupe amino ou un groupe diméthylamino ;
à l'état de base ou de sel d'addition à une base organique ou inorganique, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.
- 10 Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, on peut notamment citer les composés suivants :
- Acétate de (3R,5S)-1-[(3R)-5-chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-5-[(diméthylamino)carbonyl]-3-pyrrolidinyle ;
 - 15 - Propionate de (3R,5S)-1-[(3R)-5-chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-5-[(diméthylamino)carbonyl]-3-pyrrolidinyle ;
 - Formiate de (3R,5S)-1-[(3R)-5-chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-5-[(diméthylamino)carbonyl]-3-pyrrolidinyle ;
 - 20 - Cyclohexanecarboxylate de (3R,5S)-1-[(3R)-5-chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-5-[(diméthylamino)carbonyl]-3-pyrrolidinyle ;
 - 2-Méthylpropanoate de (3R,5S)-1-[(3R)-5-chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-5-[(diméthylamino)carbonyl]-3-pyrrolidinyle ;
 - 25 - Acide 4-[[[(3R,5S)-1-[(3R)-5-chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-5-[(diméthylamino)carbonyl]-3-pyrrolidinyl]oxy]-4-oxobutanoïque ;
 - 30 - (2S,4R)-4-[(aminocarbonyl)oxy]-1-[(3R)-5-chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthyl-2-pyrrolidinecarboxamide ;
 - (2S,4R)-4-[[[(diméthylamino)carbonyl]oxy]-1-[(3R)-5-chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthyl-2-pyrrolidinecarboxamide ;
 - 35

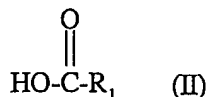
à l'état de base ou de sel d'addition à une base organique ou inorganique, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention a pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que :

on fait réagir le (2*S*,4*R*)-1-[5-chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-4-hydroxy-*N,N*-diméthyl-2-pyrrolidinecarboxamide, isomère lévogyre, de formule :



avec un dérivé fonctionnel d'un acide de formule :



dans laquelle R_1 est tel que défini pour un composé de formule (I).

Eventuellement, on transforme le composé de formule (I) en l'un de ses sels d'addition à une base.

Comme dérivé fonctionnel de l'acide de formule (II) on peut utiliser le chlorure d'acide, un anhydride ou l'acide libre lui-même.

Lorsqu'on utilise un chlorure d'acide, la réaction s'effectue dans un solvant tel qu'un solvant chloré comme le dichlorométhane, le dichloroéthane, le chloroforme, un éther comme le tétrahydrofurane, le dioxane, un amide comme le *N,N*-diméthylformamide, en présence d'une base telle que la triéthylamine, la *N*-méthylmorpholine, la pyridine, la 4-diméthylaminopyridine ou la *N,N*-diisopropyléthylamine et à une température comprise entre -60°C et la température ambiante.

Lorsqu'on utilise un anhydride, la réaction s'effectue en l'absence ou en présence d'une base telle que la pyridine, la 4-(diméthylamino)pyridine, dans un solvant ou en

l'absence de solvant à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du milieu réactionnel. Lorsqu'on utilise un solvant, celui-ci peut être choisi parmi un solvant chloré comme le dichlorométhane, un solvant aromatique comme le toluène.

5 Un composé de formule (I) dans laquelle R_1 représente un groupe $-CH_2CH_2COOH$ peut également être préparé par réaction du composé A avec l'anhydride succinique, en présence d'une base telle que la pyridine, dans un solvant ou en l'absence de solvant et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du milieu réactionnel.

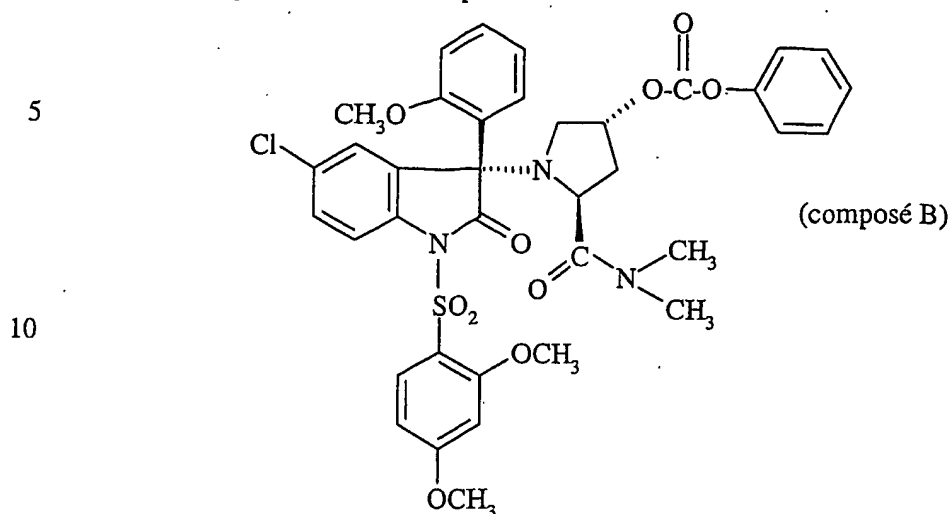
10 Lorsqu'on utilise l'acide lui-même, la réaction s'effectue en utilisant un agent de condensation tel qu'un carbodiimide comme le 1,3-dicyclohexylcarbodiimide ou le 1,3-diisopropylcarbodiimide, un imidazole comme le 1,1'-oxalyldiimidazole ou le N,N'-carbonyldiimidazole. La réaction s'effectue en l'absence ou en présence d'une base telle que la triéthylamine, la N,N-diisopropyléthylamine, la pyridine, la 4-
15 diméthylaminopyridine ou la N-méthylmorpholine, dans un solvant tel qu'un solvant chloré comme le dichlorométhane, le dichloroéthane, le chloroforme, un ester comme l'acétate d'éthyle, un éther comme l'éther diéthylique, l'éther diisopropylique, le tétrahydrofurane, le dioxane, un nitrile comme l'acétonitrile, un amide comme le N,N-diméthylformamide, un aromatique comme le toluène, le xylène et à une température
20 comprise entre $-20^{\circ}C$ et $80^{\circ}C$.

 Lorsqu'on utilise l'acide lui-même, on peut également effectuer la réaction en présence d'un catalyseur acide tel qu'un acide inorganique comme l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique, un acide organique comme l'acide acétique, l'acide formique, l'acide oxalique, l'acide p-toluènesulfonique, un
25 acide de Lewis comme le trichlorure de bore, le trifluorure de bore ou le tribromure de bore. La réaction s'effectue dans un solvant tel qu'un solvant chloré comme le dichlorométhane, le dichloroéthane, le chloroforme, un éther comme l'éther diéthylique, l'éther diisopropylique, le tétrahydrofurane, le dioxane, une cétone comme l'acétone, la méthyléthylacétone, la méthylisobutylcétone, un nitrile comme
30 l'acétonitrile, un amide comme le N,N-diméthylformamide et à une température comprise entre $0^{\circ}C$ et la température de reflux du solvant.

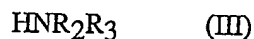
 Un composé de formule (I) dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène peut également être préparé par réaction du composé A avec l'acide formique, en présence d'anhydride acétique et d'une base telle que la pyridine, à une température
35 comprise entre $0^{\circ}C$ et la température ambiante.

 Selon une variante du procédé et lorsque R_1 représente un groupe $-NR_2R_3$:

a) on fait réagir le composé A, en présence d'une base, avec le chloroformate de phényle pour obtenir le composé B de formule :



b) on fait réagir le composé B avec un composé de formule :



dans laquelle R_2 et R_3 sont tels que définis pour un composé de formule (I) pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle $\text{R}_1 = \text{NR}_2\text{R}_3$.

A l'étape a), on fait réagir le composé A avec du chloroformate de phényle, en présence d'une base telle que la pyridine ou la triéthylamine, dans un solvant tel que le dichlorométhane ou sans solvant et à une température comprise entre 0°C et 100°C .

A l'étape b), la réaction du composé B avec le composé de formule (III) s'effectue dans un solvant tel que le dichlorométhane ou le tétrahydrofurane ou un mélange de ces solvants et à une température comprise entre -60°C et la température de reflux du solvant.

Les composés de formule (I) ainsi obtenus peuvent être ultérieurement séparés du milieu réactionnel et purifiés selon les méthodes classiques, par exemple, par cristallisation ou chromatographie.

Le composé A se prépare selon la méthode décrite dans la demande WO 01/55130.

Les dérivés fonctionnels des acides de formule (II) sont commerciaux, connus ou préparés selon des méthodes connues.

L'invention selon un autre de ses aspects, a également pour objet le composé B. Ce composé est utile comme intermédiaire de synthèse des composés de formule (I) dans laquelle $\text{R}_1 = \text{NR}_2\text{R}_3$.

Les EXEMPLES suivants décrivent la préparation de certains composés conformes à l'invention. Ces exemples ne sont pas limitatifs et ne font qu'illustrer la présente invention. Les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux donnés dans le tableau ci-après, qui illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.

Dans les Exemples on utilise les abréviations suivantes :

AcOEt : acétate d'éthyle

Ether : éther diéthylique

Ether iso : éther diisopropylique

DCM : dichlorométhane

F : point de fusion

TA : température ambiante

Eb : température d'ébullition

CLHP : chromatographie liquide haute performance.

Les spectres de résonance magnétique du proton (RMN ^1H) sont enregistrés à 200 MHz dans du DMSO- d_6 , en utilisant le pic du DMSO- d_6 comme référence. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en parties par million (ppm). Les signaux observés sont exprimés ainsi : s : singulet ; se : singulet élargi ; d : doublet ; d.d : doublet dédoublé ; t : triplet ; q : quadruplet ; m : massif ; mt : multiplet.

Les spectres RMN confirment les structures des composés.

EXEMPLE 1 : composé N° 1

Acétate de (3R,5S)-1-[(3R)-5-chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-5-[(diméthylamino)carbonyl]-3-pyrrolidinyle.

(I) : $\text{R}_1 = -\text{CH}_3$.

On chauffe à reflux pendant deux heures 30 minutes un mélange de 30 g de (2S,4R)-1-[5-chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-4-hydroxy-N,N-diméthyl-2-pyrrolidinecarboxamide, isomère lévogyre (composé A), 1,45 g de 4-(diméthylamino)pyridine et 300 ml d'anhydride acétique. Après refroidissement du mélange réactionnel à température ambiante, on ajoute 170 ml d'éthanol absolu. On concentre sous vide, extrait le résidu avec 1000 ml d'AcOEt, lave la phase organique par 670 ml d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl , deux fois par une solution aqueuse de NaHCO_3 et évapore le solvant sous vide. On reprend le résidu dans 190 ml de propan-2-ol, chauffe à reflux le milieu réactionnel puis refroidit à température ambiante. On concentre sous vide, reprend le résidu dans l'éther iso et laisse en cristallisation. On essore le produit

cristallisé formé, le lave à l'éther iso et le sèche. On obtient 30,28 g du produit attendu, $F = 194-195^{\circ}\text{C}$.

$$\alpha_{\text{D}}^{25} = -133,9^{\circ} (c = 0,5 ; \text{acétonitrile}).$$

5 RMN ^1H : DMSO- d_6 : δ (ppm) : 1,7 à 2,8 : m : 13H ; 3,3 : se : 3H ; 3,7 : s : 3H ; 3,9 : s : 3H ; 4,6 : mt : 1H ; 5,2 : mt : 1H ; 6,6 à 8,2 : m : 10H.

EXEMPLE 2 : composé N° 2

10 Propionate de (3R,5S)-1-[(3R)-5-chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-5-[(diméthylamino)carbonyl]-3-pyrrolidinyle.

(I) : $\text{R}_1 = -\text{CH}_2\text{CH}_3$.

On chauffe à reflux pendant deux heures 30 minutes un mélange de 5 g du composé A, 0,24 ml de 4-(diméthylamino)pyridine et 50 ml d'anhydride propionique. Après refroidissement du mélange réactionnel à TA, on ajoute 28 ml d'éthanol absolu. 15 On concentre sous vide, extrait le résidu avec 160 ml d'AcOEt, lave la phase organique par 100 ml d'une solution aqueuse saturée de NaCl, trois fois par 110 ml d'une solution aqueuse à 10 % de NaHCO_3 et évapore le solvant sous vide. On reprend le résidu dans l'éther iso et essore le précipité formé. On obtient 4,31 g du produit attendu.

20
$$\alpha_{\text{D}}^{25} = -107^{\circ} (c = 0,5 ; \text{acétonitrile}).$$

RMN ^1H : DMSO- d_6 : δ (ppm) : 0,95 : t : 2H ; 1,6 à 2,7 : m : 12H ; 3,3 : se : 3H ; 3,6 : s : 3H ; 3,8 : s : 3H ; 4,5 : mt : 1H ; 5,15 : mt : 1H ; 6,6 à 8,2 : m : 11H.

EXEMPLE 3 : composé N° 3

25 Formiate de (3R,5S)-1-[(3R)-5-chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-5-[(diméthylamino)carbonyl]-3-pyrrolidinyle.

(I) : $\text{R}_1 = \text{H}$.

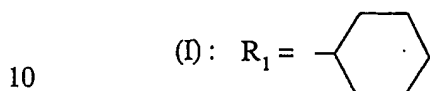
On refroidit à 0°C 4 ml d'acide formique, ajoute, goutte à goutte, 1,6 ml d'anhydride acétique puis laisse 4 heures sous agitation à une température inférieure à 20°C. On refroidit le mélange réactionnel au bain de glace, ajoute, en 5 minutes, une solution de 0,63 g du composé A dans 7 ml de pyridine sèche préalablement refroidie au bain de glace et laisse 48 heures sous agitation à TA. On ajoute de l'eau au mélange réactionnel, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/AcOEt (70/30 ; v/v). On obtient 0,27 g du produit attendu. Après concrétisation dans le mélange DCM/éther iso (80/20 35

; v/v), on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre contenant 0,5 mole d'éther iso, F = 127°C.

$$\alpha_D^{25} = -173^\circ (c = 0,11 ; \text{chloroforme}).$$

5 EXEMPLE 4 : composé N° 4

Cyclohexanecarboxylate de (3R,5S)-1-[(3R)-5-chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3'-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-5-[(diméthylamino)carbonyl]-3-pyrrolidinyle.

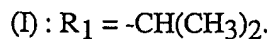


On laisse 8 jours sous agitation à TA un mélange de 1,5 g du composé A, 0,630 ml de chlorure de cyclohexanecarbonyle, 0,62 g de N,N-diisopropyléthylamine et quelques cristaux de 4-(diméthylamino)pyridine dans 20 ml de DCM. On concentre sous vide, reprend le résidu dans un mélange AcOEt/eau, alcalinise par ajout de NaHCO_3 solide, décante, lave deux fois la phase organique par une solution saturée de K_2CO_3 , par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt/DCM (80/20 ; v/v). On reprend le produit obtenu dans 5 ml d'éther iso, laisse 48 heures sous agitation à TA, essore le précipité formé et obtient 1,0 g du produit attendu, F = 197-198°C. On concentre sous vide les jus d'essorage et cristallise le solide obtenu dans un mélange DCM/éther iso. On obtient 0,9 g de plus du produit attendu sous forme de cristaux, F = 197-200°C.

$$\alpha_D^{25} = -144^\circ (c = 0,18 ; \text{chloroforme}).$$

25 EXEMPLE 5 : composé N° 5

2-Méthylpropanoate de (3R,5S)-1-[(3R)-5-chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-5-[(diméthylamino)carbonyl]-3-pyrrolidinyle.



30 On laisse 36 heures sous agitation à TA un mélange de 1,5 g du composé A, 0,75 ml de chlorure d'isobutyryle et 1,22 g de N,N-diisopropyléthylamine dans 20 ml de DCM. On concentre sous vide, reprend le résidu à l'eau, alcalinise par ajout de NaHCO_3 solide, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/AcOEt (70/30 ; v/v). On obtient 1,17 g du produit attendu après concrétisation dans le mélange AcOEt/éther iso, F = 183-185°C.

$$\alpha_D^{25} = -172^\circ (c = 0,15 ; \text{chloroforme}).$$

EXEMPLE 6 : composé N° 6

Acide 4-[[[(3R,5S)-1-[(3R)-5-chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-5-[(diméthylamino)carbonyl]-3-pyrrolidinyl]oxy]-4-oxobutanoïque.

(I) : R₁ = -CH₂CH₂COOH.

On chauffe à 50°C pendant 5 minutes, jusqu'à dissolution, un mélange de 0,2 g du composé A, 0,2 g d'anhydride succinique et 3 ml de pyridine, puis laisse 20 heures sous agitation à 25°C. On concentre sous vide, reprend le résidu par une solution d'HCl 2N, extrait à l'éther, décante, essore le précipité formé dans la phase organique et le lave à l'éther. On obtient 0,2 g du produit attendu sous forme de cristaux, F = 225-228°C.

$$\alpha_D^{25} = -252^\circ (c = 0,25 ; \text{chloroforme}).$$

RMN ¹H : DMSO-d₆ : δ (ppm) : 1,6 à 1,9 : m : 2H ; 2,2 à 2,6 : m : 12H ; 3,0 à 3,4 : se : 3H ; 3,5 à 3,7 : se : 3H ; 3,7 à 3,9 : se : 3H ; 4,4 à 4,6 : m : 1H ; 5,1 à 5,3 : m : 1H ; 6,6 à 7,0 : m : 5H ; 7,26 : t : 1H ; 7,39 : dd : 1H ; 7,6 à 7,8 : m : 2H ; 7,94 : d : 1H ; 12,0 : se : 1H.

EXEMPLE 7 : composé N° 7

(2S,4R)-4-[(aminocarbonyl)oxy]-1-[(3R)-5-chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthyl-2-pyrrolidinecarboxamide.

(I) : R₁ = -NH₂.

A) (2S,4R)-4-[(phénoxy-carbonyl)oxy]-1-[(3R)-5-chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthyl-2-pyrrolidinecarboxamide.

A une solution de 1,6 g du composé A dans 20 ml de pyridine, on ajoute, à 25°C, 4 ml de chloroformiate de phényle et laisse 20 heures sous agitation à 25°C. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu par une solution d'HCl 1N, extrait à l'AcOEt, sèche la phase organique sur Na₂SO₄ et évapore le solvant sous vide. On obtient 1,23 g du produit attendu après trituration dans l'éther iso, F = 115-125°C.

B) (2S,4R)-4-[(aminocarbonyl)oxy]-1-[(3R)-5-chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthyl-2-pyrrolidinecarboxamide.

On refroidit à -60°C une solution de 0,7 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 15 ml de THF, ajoute, par barbotage, 4 g de NH₃ gaz et laisse 5 heures sous agitation en laissant remonter et en maintenant la température à 0°C. On concentre sous vide le mélange réactionnel et chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le DCM puis à l'AcOEt. On obtient 0,37 g du produit attendu après trituration dans l'éther iso, F = 155-165°C.

$$\alpha_D^{25} = -184^\circ (c = 0,25 ; \text{chloroforme}).$$

EXEMPLE 8 : composé N° 8

(2S,4R)-4-[[[(diméthylamino)carbonyl]oxy]-1-[(3R)-5-chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-N,N-diméthyl-2-pyrrolidinecarboxamide.

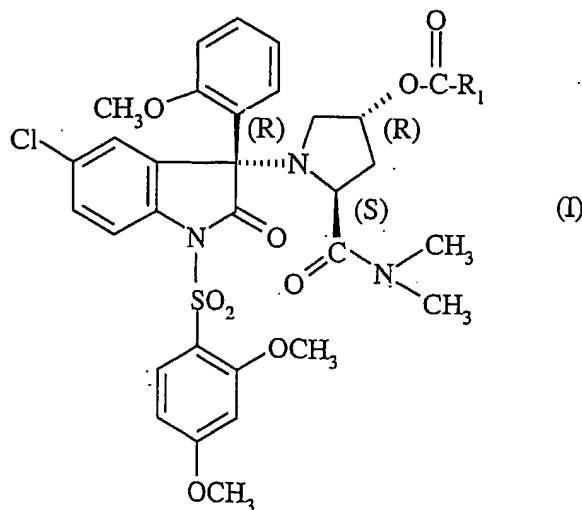
(I) : R₁ = -N(CH₃)₂.

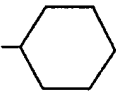
On laisse 20 heures sous agitation à 25°C un mélange de 0,35 g du composé obtenu à l'étape A de l'Exemple 7 et 10 ml d'une solution 2M de diméthylamine dans le THF. On concentre sous vide le mélange réactionnel, triture le résidu dans l'éther iso à chaud et essore le précipité formé. On obtient 0,18 g du produit attendu, F = 138-140°C.

$$\alpha_D^{25} = -152^\circ (c = 0,25 ; \text{chloroforme}).$$

Le tableau I qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques exemples de composés selon l'invention.

TABLEAU I



5	Composés N°	R ₁	F°C Solvant de cristallisation $\alpha_D^{25} =$ (chloroforme)
10	1	-CH ₃	194-195 éther iso -133,9° (c = 0,5 ; acétonitrile)
15	2	-CH ₂ CH ₃	- éther iso -107° (c = 0,5 ; acétonitrile)
	3	H	127 DCM/éther iso -173° (c = 0,11)
20	4		197-200 DCM/éther iso -144° (c = 0,18)
	5	-CH(CH ₃) ₂	183-185 AcOEt/éther iso -172° (c = 0,15)
25	6	-CH ₂ CH ₂ COOH	225-228 éther -252° (c = 0,25)
30	7	-NH ₂	155-165 éther iso -184° (c = 0,25)
	8	-N(CH ₃) ₂	138-140 éther iso -152° (c = 0,25)

Les composés selon l'invention ont fait l'objet d'études biochimiques.

L'affinité des composés de formule (I) selon l'invention pour les récepteurs V_{1b} de l'arginine-vasopressine a été déterminée *in vitro* en utilisant la méthode décrite par Y.

DE KEYSER et al., Febs Letters, 1994, 356, 215-220. Cette méthode consiste à étudier *in vitro* le déplacement de l'arginine-vasopressine tritiée ($[^3\text{H}]\text{-AVP}$) aux récepteurs V_{1b} présents sur des préparations membranaires adénohypophysaires ou cellulaires portant les récepteurs V_{1b} de rat ou humains. Les concentrations inhibitrices de 50 % (CI_{50}) de la fixation de l'arginine-vasopressine tritiée des composés selon l'invention sont généralement inférieures à $5,0 \cdot 10^{-9}\text{M}$. Par exemple, le composé de l'Exemple 1 a une CI_{50} de $3,4 \cdot 10^{-9}\text{M}$ pour les récepteurs V_{1b} humains.

L'affinité des composés de formule (I) selon l'invention pour les récepteurs V_{1a} de l'arginine-vasopressine a été déterminée *in vitro* en utilisant la méthode décrite par M. THIBONNIER et al., J. Biol. Chem., 1994, 269, 3304-3310. Cette méthode consiste à étudier *in vitro* le déplacement de l'arginine-vasopressine tritiée ($[^3\text{H}]\text{-AVP}$) aux récepteurs V_{1a} présents sur des préparations membranaires ou cellulaires portant les récepteurs V_{1a} de rat ou humains. Certains composés de formule (I) présentent aussi une affinité pour les récepteurs V_{1a} de l'arginine-vasopressine avec des CI_{50} de l'ordre de 10^{-8}M . Par exemple, le composé de l'Exemple 1 a une CI_{50} de $8,4 \cdot 10^{-8}\text{M}$ pour les récepteurs V_{1a} humains.

Le composé A de l'art antérieur a une CI_{50} de $1,0 \cdot 10^{-8}\text{M}$ pour les récepteurs V_{1b} humains et une CI_{50} de $3,1 \cdot 10^{-7}\text{M}$ pour les récepteurs V_{1a} humains.

L'affinité des composés de formule (I) selon l'invention pour les récepteurs V_2 de la vasopressine a également été étudiée (méthode décrite par M. Birnbaumer et al., Nature (Lond.), 1992, 357, 333-335). Les composés étudiés sont peu ou pas affins pour les récepteurs V_2 .

Les composés selon l'invention peuvent donc être utilisés pour la préparation de médicaments, en particulier de médicaments destinés à prévenir ou à traiter toute pathologie où l'arginine-vasopressine et/ou ses récepteurs V_{1b} ou à la fois ses récepteurs V_{1b} et ses récepteurs V_{1a} sont impliqués.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, l'invention a pour objet des médicaments qui comprennent un composé de formule (I), ou un sel d'addition de ce dernier à une base pharmaceutiquement acceptable, ou encore un solvat ou un hydrate du composé de formule (I).

Ainsi les composés selon l'invention peuvent être utilisés, chez l'homme ou chez l'animal, dans le traitement ou la prévention de différentes affections vasopressine-dépendantes tels que les affections cardiovasculaires, comme l'hypertension, l'hypertension pulmonaire, l'insuffisance cardiaque, l'infarctus du myocarde, ou le vasospasme coronaire, en particulier chez le fumeur, la maladie de Raynaud, les angines instables et PTCA (de l'anglais percutaneous transluminal coronary

angioplasty), l'ischémie cardiaque, les dérèglements de l'hémostase ; les affections du système nerveux central comme la migraine, le vasospasme cérébral, l'hémorragie cérébrale, les oedèmes cérébraux, la dépression, l'anxiété, le stress, les troubles émotionnels, le trouble obsessionnel-compulsif, les attaques de panique, les états psychotiques, les troubles de la mémoire par exemple ; les affections du système rénal comme le vasospasme rénal, la nécrose du cortex rénal, le diabète insipide néphrogénique ; les affections du système gastrique comme le vasospasme gastrique, l'hépatocirrhose, les ulcères, la pathologie des vomissements, par exemple la nausée y compris la nausée due à une chimiothérapie, le mal des transports ; la néphropathie diabétique. Les composés selon l'invention peuvent également être utilisés dans le traitement des troubles du comportement sexuel ; chez la femme, les composés selon l'invention peuvent être utilisés pour traiter la dysménorrhée ou le travail prématuré. On peut également utiliser les composés selon l'invention dans le traitement des cancers pulmonaires à petites cellules ; des encéphalopathies hyponatrémiques ; du syndrome pulmonaire, de la maladie de Menière ; du glaucome, de la cataracte ; de l'obésité ; du diabète de type II ; de l'athérosclérose ; du syndrome de Cushing ; de la résistance à l'insuline ; de l'hypertriglycéridémie ; dans les traitements post-opératoires, notamment après une chirurgie abdominale.

Les composés selon l'invention peuvent aussi être utilisés dans le traitement ou la prévention de toutes les pathologies consécutives au stress comme la fatigue et ses syndromes, les désordres ACTH dépendants, les troubles cardiaques, la douleur, les modifications de la vidange gastrique, de l'excrétion fécale (colite, syndrome du colon irritable, maladie de Crohn), de la sécrétion acide, l'hyperglycémie, l'immunosuppression, les processus inflammatoires (arthrite rhumatoïde et ostéoarthrite), les infections multiples, les cancers, l'asthme, le psoriasis, les allergies et les désordres neuropsychiatriques variés tel que l'anorexie nerveuse, la boulimie, les troubles de l'humeur, la dépression, l'anxiété, les troubles du sommeil, les états de panique, les phobies, l'obsession, les troubles de la perception de la douleur (fibromyalgie), les maladies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, maladie d'Huntington), la dépendance à une substance, le stress hémorragique, les spasmes musculaires, l'hypoglycémie. Les composés selon l'invention peuvent également être utilisés dans le traitement ou la prévention des états de stress chronique comme l'immunodépression, les troubles de la fertilité, les dysfonctionnements de l'axe hypothalamo-hypophysorénalien.

Les composés selon l'invention peuvent également être utilisés comme psychostimulants, provoquant l'augmentation de l'éveil, la réactivité émotionnelle face à l'environnement et facilitant l'adaptation.

5 Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques comprenant, en tant que principe actif, un composé selon l'invention. Ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace d'au moins un composé selon l'invention, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un solvat ou hydrate dudit composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

10 Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité, parmi les excipients habituels qui sont connus de l'Homme du métier.

15 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, locale, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, le principe actif de formule (I) ci-dessus, ou son sel, solvat ou hydrate éventuel, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des troubles ou des maladies ci-dessus.

20 Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intranasale, par inhalation, les formes d'administration topique, transdermique, sous-cutanée, intramusculaire ou
25 intraveineuse, les formes d'administration rectale et les implants. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, gels, pommades ou lotions.

A titre d'exemple, une forme unitaire d'administration d'un composé selon l'invention sous forme de comprimé peut comprendre les composants suivants :

30	Composé selon l'invention	:	50,0 mg
	Mannitol	:	223,75 mg
	Croscaramellose sodique	:	6,0 mg
	Amidon de maïs	:	15,0 mg
	Hydroxypropyl-méthylcellulose	:	2,25 mg
35	Stéarate de magnésium	:	3,0 mg

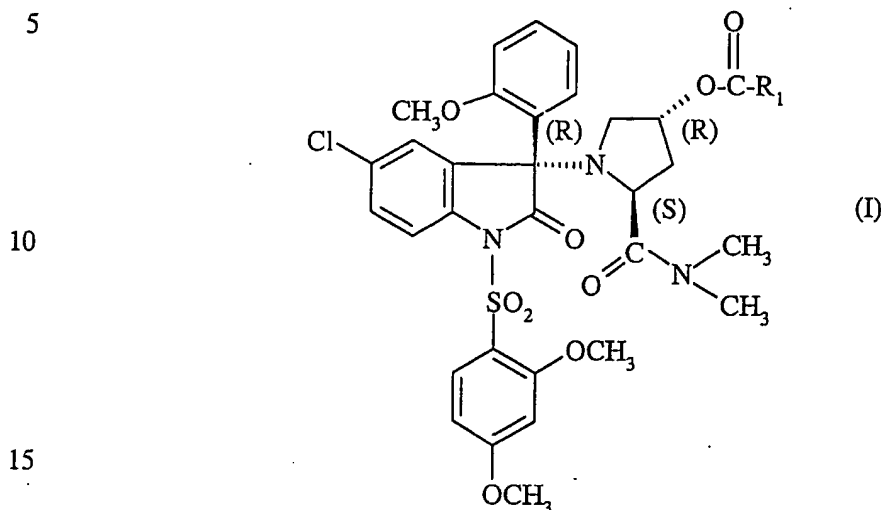
Par voie orale, la dose de principe actif administrée par jour peut atteindre 0,01 à 100 mg/kg, en une ou plusieurs prises, préférentiellement 0,02 à 50 mg/kg.

Il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés ; de tels dosages ne sortent pas du cadre de l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, le poids et la réponse dudit patient.

La présente invention, selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode de traitement des pathologies ci-dessus indiquées qui comprend l'administration, à un patient, d'une dose efficace d'un composé selon l'invention, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou hydrates ou solvats.

REVENDICATIONS.

1. Composé répondant à la formule (I) :



dans laquelle :

- R_1 représente un atome d'hydrogène, un (C_1-C_6) alkyle, un (C_3-C_6) cycloalkyle, un groupe $-CH_2CH_2COOH$ ou un groupe $-NR_2R_3$;

20 - R_2 et R_3 représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un (C_1-C_6) alkyle ;

à l'état de base ou de sel d'addition à une base organique ou inorganique, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

25 2. Composé selon la revendication 1 de formule (I) dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle, un radical éthyle, un radical isopropyle, un radical cyclohexyle, un groupe $-CH_2CH_2COOH$, un groupe amino ou un groupe diméthylamino ;

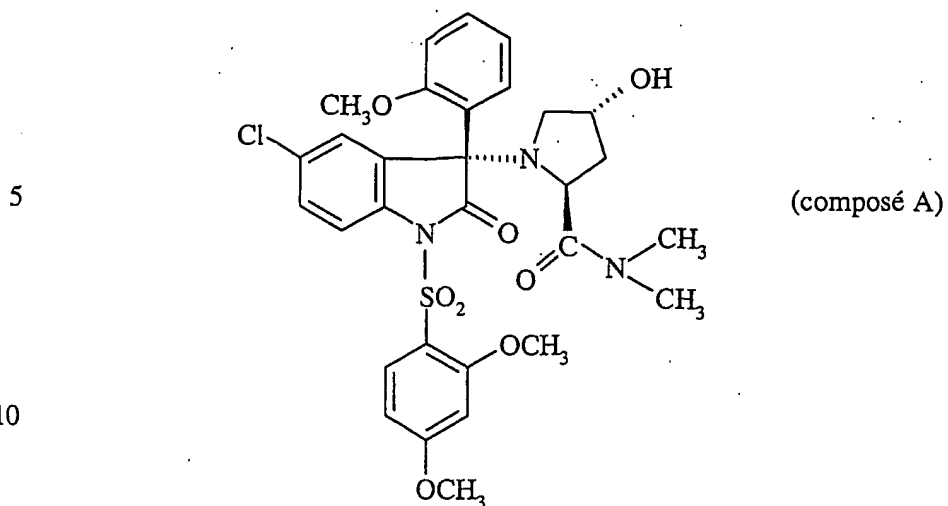
à l'état de base ou de sel d'addition à une base organique ou inorganique, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

30 3. Un composé choisi parmi :

- Acétate de (3R,5S)-1-[(3R)-5-chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-5-[(diméthylamino)carbonyl]-3-pyrrolidinyle ;

35 - Propionate de (3R,5S)-1-[(3R)-5-chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-5-[(diméthylamino)carbonyl]-3-pyrrolidinyle ;

- Formiate de (3R,5S)-1-[(3R)-5-chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-5-[(diméthylamino)carbonyl]-3-pyrrolidinyle ;
- 5 - Cyclohexanecarboxylate de (3R,5S)-1-[(3R)-5-chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-5-[(diméthylamino)carbonyl]-3-pyrrolidinyle ;
- 2-Méthylpropanoate de (3R,5S)-1-[(3R)-5-chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-5-[(diméthylamino)carbonyl]-3-pyrrolidinyle ;
- 10 - Acide 4-[[[(3R,5S)-1-[(3R)-5-chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényl)-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-5-[(diméthylamino)carbonyl]-3-pyrrolidinyl]oxy]-4-oxobutanoïque ;
- (2S,4R)-4-[(aminocarbonyl)oxy]-1-[(3R)-5-chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthyl-2-pyrrolidinecarboxamide ;
- 15 - (2S,4R)-4-[(diméthylamino)carbonyl]oxy]-1-[(3R)-5-chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-N,N-diméthyl-2-pyrrolidinecarboxamide ;
- à l'état de base ou de sel d'addition à une base organique ou inorganique, ainsi qu'à l'état de d'hydrate ou de solvat.
- 20 4. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que :
- on fait réagir le (2S,4R)-1-[5-chloro-1-[(2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl]-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-4-hydroxy-N,N-diméthyl-2-pyrrolidinecarboxamide, isomère lévogyre, de formule :
- 25
- 30
- 35



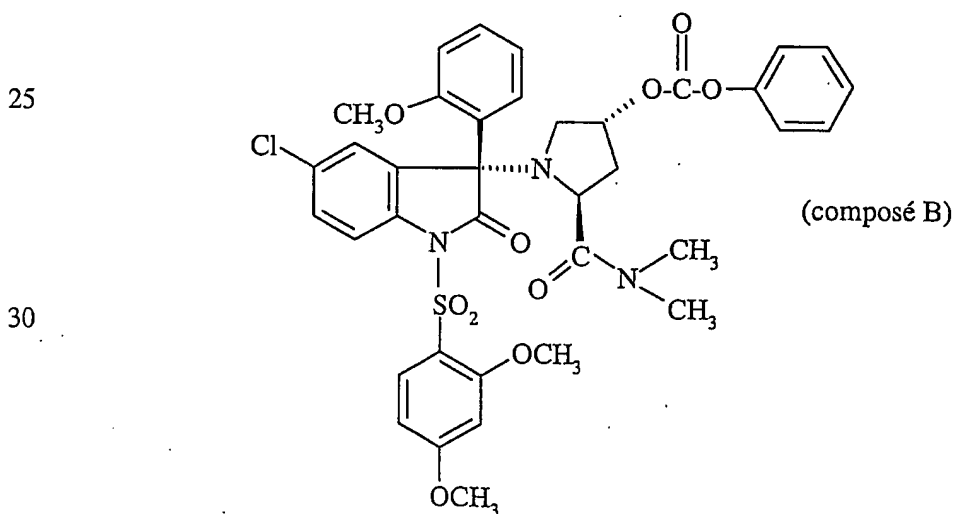
avec un dérivé fonctionnel d'un acide de formule :



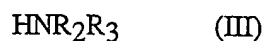
dans laquelle R_1 est tel que défini pour un composé de formule (I) dans la revendication 1.

5. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle R_1 représente un groupe $-\text{NR}_2\text{R}_3$, caractérisé en ce que :

- 20 a) on fait réagir le composé A tel que défini à la revendication 4, en présence d'une base, avec le chloroformate de phényle pour obtenir le composé B de formule :

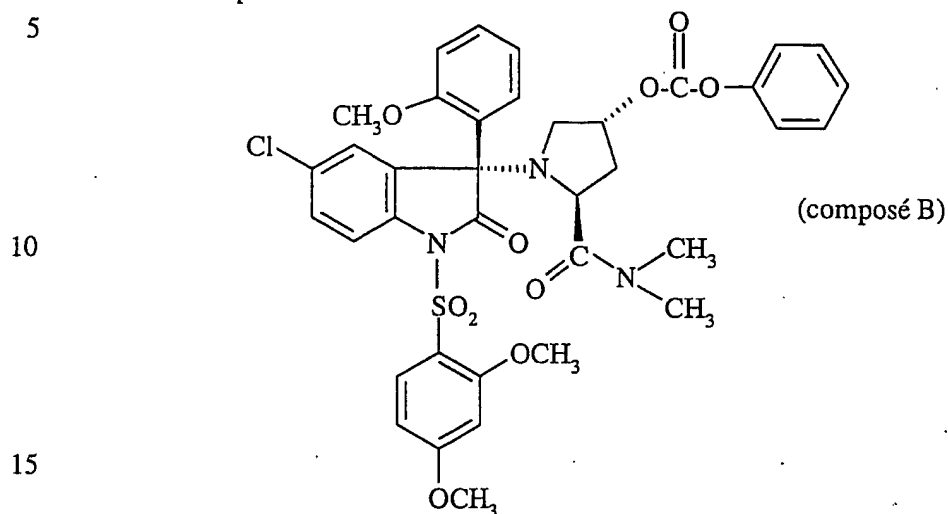


- 35 b) on fait réagir le composé B avec un composé de formule :



dans laquelle R_2 et R_3 sont tels qu'ils sont définis pour un composé de formule (I) dans la revendication 1 pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle $R_1 = NR_2R_3$.

6. Composé de formule :



7. Médicament caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 ou un sel d'addition de ce composé à une base pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvat du composé de formule (I).
8. Composition pharmaceutique, caractérisé en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou un solvat de ce composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.
9. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour la préparation de médicaments destinés à traiter les affections cardiovasculaires, le stress, l'anxiété, la dépression, le trouble obsessionnel compulsif, les attaques de panique, les affections du système rénal, les affections du système gastrique, les cancers pulmonaires à petites cellules, l'obésité, le diabète de type I et II, la résistance à l'insuline, l'hypertriglycémie, l'athérosclérose, le syndrome de Cushing, la dysménorrhée et le travail prématuré.